

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-242618

⑤Int.Cl.⁴A 61 K 31/305
33/28
47/00

識別記号

3 1 8

庁内整理番号

7330-4C
7252-4C

④③公開 昭和62年(1987)10月23日

審査請求 未請求 発明の数 5 (全4頁)

⑬発明の名称 水銀含有防腐剤を安定化した眼炎治療薬

⑭特 願 昭62-88974

⑮出 願 昭62(1987)4月13日

優先権主張 ⑯1986年4月14日⑰西ドイツ(DE)⑱P3612538.5

⑲発 明 者 ヨハン ドウラカス スイス国, 8404 ビンテルツール, ランデンベルクシュト
ラーセ 33⑳出 願 人 デイスベルザ アクチ スイス国, 8442 ヘットリンゲン, リートフシュトラーセ
エンゲゼルシャフト 1

㉑代 理 人 弁理士 青 木 朗 外5名

明 細 書

1. 発明の名称

水銀含有防腐剤を安定化した眼炎治療薬

2. 特許請求の範囲

1. 液またはゲルとして点眼する水銀含有防腐剤を含む眼炎治療薬であって、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、または炭素原子が10個以下のその同族体を防腐剤安定用に含むことを特徴とする眼炎治療薬。

2. 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは炭素原子が5~7個のその同族体を防腐剤安定用に含む、特許請求の範囲第1項記載の眼炎治療薬。

3. 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールを防腐剤安定用に含む、特許請求の範囲第1項記載の眼炎治療薬。

4. 安定剤を0.05~5重量%含む、特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の眼炎治療薬。

5. 安定剤を0.1~1重量%含む、特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の眼炎治療薬。

6. 液滴として点眼する、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の眼炎治療薬。

7. 水銀含有防腐剤を含む、点眼用の液またはゲルの製造において、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは炭素原子が10個以下のその同族体を使用する方法。

8. 水銀含有防腐剤を含む点眼液の製造において、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは炭素原子が10個以下のその同族体を使用する方法。

9. 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールを使用する、特許請求の範囲第7項または第8項記載の方法。

10. 点眼用の液またはゲル中の水銀含有防腐剤の安定用に、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは炭素原子10個以下のその同族体を使用する方法。

11. 点眼液中の水銀含有防腐剤の安定用に2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは炭素原子10個以下のその同族

体を使用する方法。

12. 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールを使用する、特許請求の範囲第10または11項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はたとえば液またはゲルとして点眼する眼炎治療薬に2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール(トロメタモル)または炭素原子10個以下のその同族体を加える水銀含有防腐剤の安定化に関する。その発明によって、水銀含有防腐剤を含む眼炎治療薬を安定化し、かつこれらの治療等の眼に対する毒性化を防止することができる。

(従来の技術)

眼炎治療薬は液状として調製し、液滴の形で点眼することがしばしば行なわれる。点眼液の場合にはヨーロッパおよび他の多くの国ぐににおいて製剤の防腐を規定している。すなわち微生物の攻撃

されるが、水溶液では安定でない。

(発明が解決しようとする問題点)

水銀含有防腐剤を含み、貯蔵および使用の期間が十分に長い安定性を有する液またはゲル状の眼炎治療薬を提供することである。

(問題点を解決する手段)

上記問題点は、特殊なアミノポリオールを加えて、液状の眼炎治療薬に含まれる水銀含有防腐剤を安定化することを発見したことによって解決された。

すなわち、本発明は、液またはゲルとして点眼する水銀含有防腐剤を含む眼炎治療薬であって、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、または炭素原子が10個以下のその同族体を防腐剤安定用を含むことを特徴とする眼炎治療薬、および水銀含有防腐剤を含む、点眼用の液またはゲルの製造において、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール

およびそれに続く増殖を防止するには二次汚染を防止もしくは少なくとも抑制することができる成分を加える。さらに眼炎治療薬はゲルの形に調製し、このときも同様な防腐剤をゲルに加える必要がある。

特定の水銀含有物質、たとえばほう酸水銀(メルフェン)または2-エチル第二水銀チオ安息香酸(チオメルサル)が眼炎治療薬に使用する防腐剤として特に適していることが確められた。

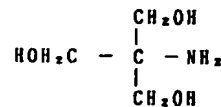
しかし眼炎治療薬用の水銀含有防腐剤は多くの欠点がある。たとえば眼炎治療薬を通常入れるプラスチック容器の内側の表面に時間の経過につれて沈着するので、低圧ポリエチレン製容器内の水銀含有防腐剤は、僅か数週間のうちに最初の含量の約80%以下に減少し、6か月~1年の後には、点眼用製剤の液またはゲル中に水銀含有防腐剤が微量または皆無になってしまう。

水銀含有防腐剤は、水溶液に僅かしか溶解しないという欠点をさらに有する。たとえばチオメルサルは防腐性が優れているので特にしばしば使用

ールまたは炭素原子が10個以下のその同族体を使用する方法である。

(作用)

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパノールは多様な名称、たとえばトロメタミン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、トリス、THAM、トリスアミン、トロメタンなどとして知られているが、国際的にはトロメタモルと呼ばれている。その構造式は下記のとおりである。



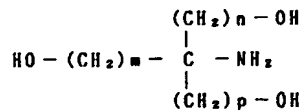
(実験的分子式 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 、分子量121.14)

トロメタモルは、微生物学または薬学の目的で質量分析の標準または緩衝剤として使用される。また化粧品乳化剤または化学、特に薬化学における溶解助剤としても使用される。さらに医学において静脈注入のときの酸性症防止剤として加え

る。

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールの同族体で本発明の目的に使用できるものは、炭素原子数10個までである。これらの同族化合物は上記分子構造の1つ以上の位置にさらに炭素原子を導入して形成される。これらの同族体は炭素原子5~7個を有することが好ましい。

トロメタモルおよび炭素原子10個以下、好ましくは5~7個の同族体は次の構造式で示される。



式中、m、nおよびpは相互に独立して、1以上の整数を表わし、m、nおよびpの合計は3~9、好ましくは3~6である。

(発明の効果)

本発明が提案する安定剤の添加によって、液またはゲルの眼炎治療薬は有効に安定化することが

また驚くべきことに、本発明が提案する安定剤の添加によって、特定の眼炎治療薬の眼における許容性を、改良できることを見出した。たとえば比較的激しくまたは再発性の眼の炎症用に最近開発された非ステロイド系消炎剤のようなジクロメナク-ナトリウム含有製剤の許容性を高めることができる(下記実施例1参照)。防腐剤としてチオメルサルを含む製剤は、トロメタモルを添加することによって、眼における許容性を顕著に改良する。

本発明が提案する安定剤は、液またはゲル状の眼炎治療薬に0.05~5%、好ましくは0.1~1.0%を加える。この量の安定剤は水銀含有防腐剤がプラスチック容器の内壁に沈着することを防止して、所望のように安定化する。従って防腐剤は微生物の攻撃および生長を相対的に長期にわたって防止することができる。この製剤は室温において貯蔵し、治療用の貯蔵可能性の要求を満たすことができる。

この眼炎治療薬は眼に使用するのに適当な活性

できる。トロメタモル、または炭素原子10個以下のその同族体は水銀含有防腐剤がプラスチック容器の表面に沈着することを防止し、本発明の安定剤を加えるとき、水銀含有防腐剤が数年間溶液のままでいるという利益を有する。

本発明で使用する安定剤はさらに、特定水銀含有防腐剤が水溶液中で分解し易いことを抑制する利益も有する。この利益は好ましい防腐剤のチオメルサルが水溶液中で長期間にわたって不安定な場合に特に実証される。プラスチック容器の内壁に防腐剤が吸着または吸収されることを防止または遅延させることによって特に安定化する。トロメタモルを加えることにより、眼炎治療用水性製剤中のチオメルサルの化学分解を相対的に長期にわたって抑制して、この製剤を通常貯蔵しかつ使用する期間を通じて防腐剤を有効な状態に保つ。さらに、本発明で使用する安定剤は、チオメルサルが分解してエチル水銀塩のような生成物がプラスチック容器の壁に沈着することを防止することができる。

成分を1種以上含むことができる。実施例で記載する活性成分の他に、特にスパグルミン酸N-(N'-アセチル-L-β-アスパルチル)-L-グルタミン酸およびゲンタミチンを挙げることができる。

(実施例)

次の実施例は本発明を例示するものである。

実施例1

非ステロイド系消炎剤としてジクロフェナク-ナトリウムを含む炎症処理用の眼炎治療剤を製造した。防腐剤としてチオメルサル、安定剤としてトロメタモルを使用した。この製剤は次の組成を有した。

以下余白

成 分	重量%
ジクロフェナク-ナトリウム	0.1%
2-(エチル第二水銀チオ)-安息香酸ナトリウム塩(チオメルサル)	0.004%
ほう酸	1.9%
トロメタモル(安定剤)	0.6%
登録商品名Cremophor EL(ひまし油と酸化エチレンの反応生成物)(溶解助剤)	5.0%
注入用水	残 量

この製剤は室温で3～5年間の保存期間中に防腐剤含量が顕著な減少を示さなかった。

実施例 2

成 分	重 量
フェニル第二水銀二水素ほう酸塩	0.020 g
トロメタモル	0.500 g
ほう酸	1.900 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.300 g
注入用水	<u>97.980 g</u>

以下余白 100.700g、=100ml

実施例 3

成 分	重 量
ナファゾリン硝酸塩	0.005 g
硫酸亜鉛 7H ₂ O	0.020 g
ほう酸	2.000 g
トロメタモル	0.100 g
ウィッチハーゼル	4.000 g
オレンジ花水	2.000 g
ラベンダ水	6.000 g
ユーフラシアチンク剤	0.080 g
フェニル第二水銀二水素ほう酸塩	0.002 g
注入用水	<u>86.093 g</u>

100.300g、=100ml

以下余白

実施例 4

成 分	重 量
クロルアムフェニコール	0.600 g
ポリエチレングリコール 400	10.000 g
ほう酸	0.900 g
トロメタモル	0.100 g
2-(エチル第二水銀チオ)-安息香酸ナトリウム塩	0.020 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.200 g
ブレドニソロンアセテート	0.500 g
水酸化アルミニウムゲル	1.000 g
注入用水	<u>88.780 g</u>

102.100g、=100ml

実施例 2～4 の製剤は、実施例 1 の製剤と同様に長期間の貯蔵寿命を有し、防腐剤含量が顕著な減少を示すことがなかった。

以下余白